

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR

LA TOXICITÉ DE L'URÉE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 13 mai 1908 à 1 heure

PAR

S. GRÉHANT

Président	M. Ch. RICHET, professeur.
Juges.	MM. KIRMISSON, professeur.
	DESGREZ, agrégé.
	OMBREDANNE, agrégé.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS
G. JACQUES, ÉDITEUR
14, RUE HAUTEFEUILLE, 14

1908

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES
SUR
LA TOXICITÉ DE L'URÉE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen Professeurs	M. LANDOUZY MM
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et chimie minérale	A. GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	DEJERINE
Pathologie chirurgicale	BRISSAUD
Anatomie pathologique	LANNELONGUE
Histologie	CORNIL
Opérations et appareils	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	QUENU
Thérapeutique	G. POUCHET
Hygiène	GILBERT
Médecine légale	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie	THOINOT
Pathologie comparée et expérimentale	Gilbert BALLET
	ROGER
	DEBOVE
Clinique médicale	LANDOUZY
	HAYEM
Clinique des maladies des enfants	DIEULAFOY
Clinique des maladies syphilitiques	HUTINEL
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	JOFFROY
	RAYMOND
Clinique chirurgicale	LE DENTU
	SEGOND
	BERGER
	RECLUS
Clinique ophthalmologique	DE LAPERRONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
Clinique d'accouchements	PINARD
	BAR
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	ALBERT ROBIN

Agrégés en exercice

MM.	COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX
AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECÈNE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BEZANÇON	DUVAL	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LÉPER	RENON
BROCA ANDRÉ	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BBUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL, chef
CARNOT	JEANSELME	MARION	des trav. anat.
CASTAIGNE	JOUSSET	MORESTIN	SICARD
CLAUDE	LABBÉ	MULON	ZIMMERN

Chef des travaux anatomiques : M. RIEFFEL, agrégé

Par délibération en date du 9 déc. 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

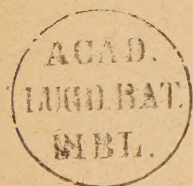
RECHERCHES EXPÉRIMENTALES
SUR
LA TOXICITÉ DE L'URÉE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 13 mai 1908 à 1 heure

PAR

S. GRÉHANT



Président	M. Ch. RICHET, professeur.
Juges.	MM. KIRMISSON, professeur.
	DESGREZ, agrégé.
	OMBREDANNE, agrégé.

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les
diverses parties de l'enseignement médical.*

PARIS
G. JACQUES, ÉDITEUR
14, RUE HAUTEFEUILLE, 14

1908

A MON PÈRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES RICHET

AVANT-PROPOS

Ce travail a été fait dans le laboratoire de mon père, au Muséum, et sous sa constante direction.

Je le prie de bien vouloir accepter la dédicace de cette thèse, ainsi que mon éminent président de thèse, M. le Professeur CHARLES RICHET.

Je prie M. le docteur M. NICLOUX, Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris, Assistant au Muséum National d'Histoire Naturelle, d'agréer mes vifs remerciements pour l'aide bienveillante qu'il ne m'a pas ménagée.

Arrivé au terme de mes études, c'est pour moi un devoir bien agréable à accomplir, que de remercier mes éminents et excellents maîtres des Hôpitaux de Paris, en Chirurgie, en Médecine et en Obstétrique, MM. les Professeurs BERGER, PINARD ; MM. les Professeurs agrégés ED. SCHWARTZ et P. CARNOT.

Je prie spécialement M. le Professeur E. GAUCHER d'accepter l'expression de ma vive reconnaissance pour la haute bienveillance qu'il m'a toujours témoignée.

Depuis trois ans, j'ai eu le très grand avantage de travailler au Muséum auprès de mon Maître en Bactériologie, M. le docteur P. ACHALME, directeur du Laboratoire colonial ; je le prie également de bien vouloir agréer ici le témoignage de ma vive gratitude et de mon respectueux dévouement.

INTRODUCTION

L'urée, ou diamide carbonique, fut découverte par ROUELLE en 1775 ; WÖHLER (1828) en fit la synthèse.

L'action de l'urée, introduite artificiellement dans l'organisme vivant, ne fut étudiée que plus tard.

Les travaux de KÖLLIKER (1855), de RICHTER (1860) et de BUCHNER (1874), ont bien établi que l'action nocive des solutions d'urée sur les éléments vivants est due principalement à ce que les solutions employées sont hypertoniques pour les cellules. Il s'agit en définitive d'un phénomène de déshydratation. Il y a cependant une action particulière de l'urée sur le système nerveux, et cette substance provoque l'apparition de convulsions beaucoup plus facilement que d'autres substances en solution aqueuse, au même degré de concentration.

GRÉHANT et QUINQUAUD (1884-1885) ont, dans plusieurs séries d'expériences, découvert le fait que, dans les cas de mort à la suite des injections d'urée, le sang contient au moment de la mort une quantité toujours relativement assez fixe de cette substance.

L'élimination par les glandes de l'estomac de l'urée artificiellement introduite dans l'organisme, fut constatée par CLAUDE BERNARD et BARRESWILL (1848).

CH. RICHET et R. MOUTARD-MARTIN (1881) ont confirmé et précisé les données des auteurs précédents sur ce point ; ils ont aussi dosé l'urée éliminée par la salive ; enfin, dans le même travail, l'action diurétique de l'urée, chez le chien, fut bien établie, par des expériences qui furent toutes concordantes.

HANS MEYER (1877) et O. MINKOWSKI (1886) ont injecté des solutions d'urée aux oiseaux. Ces auteurs ont constaté que la plus

grande partie de l'urée ainsi introduite chez les oiseaux est transformée par le foie en acide urique.

Les quantités d'urée que nous avons retrouvées dans les excréments du canard après injection de fortes doses de cette substance sont très voisines de celles décelées par MINKOWSKI chez l'oie.

Tous les dosages d'urée ont été faits selon la méthode très précise instituée par GRÉBANT (1870).

Nous n'avons pu, à notre grand regret, nous procurer un certain nombre de travaux dont on trouvera cependant l'indication bibliographique à la fin de notre thèse.

Dans ce travail, des expériences ont été faites sur des mammifères, des oiseaux, sur des grenouilles et sur des poissons. J'exposerai dans le chapitre I^{er} la technique expérimentale que nous avons suivie.

Le chapitre II sera consacré aux expériences faites sur les mammifères, le chapitre III sera réservé à celles faites sur les oiseaux, et le chapitre IV renfermera les expériences faites sur les animaux dits à sang froid, grenouilles et poissons. Nous résumerons à la fin de ce travail en un court exposé les conclusions que nous avons cru pouvoir tirer de ces expériences.

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE EXPERIMENTALE

Nous diviserons ce chapitre en deux parties :

1° Technique de l'injection dans le sang.

2° Dosage de l'urée dans le sang et dans les tissus.

1° Technique de l'injection dans le sang.

On commence par découvrir soit la veine jugulaire, soit la veine saphène et on y introduit une canule de verre.

L'injection pourrait alors être faite au moyen d'une seringue, mais ce procédé est peu recommandable, car il est difficile d'exiger d'un expérimentateur la patience nécessaire pour pousser l'injection avec la lenteur suffisante. Aussi, nous avons employé d'une façon systématique le procédé suivant qui permet, avec un appareil très simple, de procéder à une injection intraveineuse, sous pression constante, avec un débit régulier et réglé à la volonté de l'opérateur.

Une burette graduée à robinet (fig. 1), de 50 centimètres cubes, est mise en communication par sa partie inférieure, au moyen d'un tube de caoutchouc muni d'une pince de MOHR, avec la canule placée dans le vaisseau ; l'ouverture supérieure est fermée par un bouchon de caoutchouc à un trou, traversé par un tube de verre de très faible diamètre arrivant jusqu'à la partie inférieure de la burette. On commence par remplir celle-ci de la solution d'urée, on ferme la partie supérieure avec le bouchon, muni de son tube, et on ouvre le robinet de la burette. La solution s'écoule,

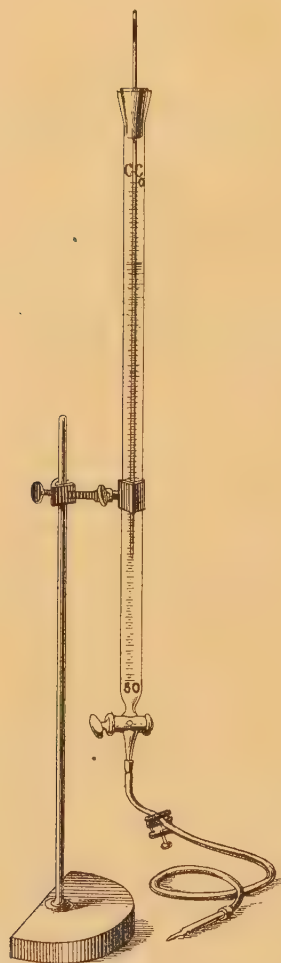


Fig. 1. — Burette à robinet pourvue d'un tube de Mariotte qui régularise la pression de la solution à injecter.

ce que l'on constate par l'arrivée successive de bulles d'air par le petit tube central. L'appareil fonctionne en définitive comme un vase de MARIOTTE. Le réglage se fait au moyen de la pince de MOHR, et on juge du débit, simplement par la grosseur et le nombre des petites bulles d'air passant à travers le liquide. Dès que la burette est vide, on ferme son robinet ; on la remplit de nouveau de la solution, on ferme la partie supérieure avec le bouchon muni du tube, et l'appareil est de nouveau prêt à fonctionner exactement dans les mêmes conditions, puisque la pince de MOHR placée sur le caoutchouc, qui assure le réglage, n'a pas été touchée.

Les solutions d'urée employées sont le plus souvent à 10 pour 100. KÖLLIKER a en effet constaté (1855) qu'une solution d'urée à 12 pour 100 dans l'eau est hémolysante *in vitro* pour le sang de la grenouille ; il a bien observé ce phénomène sous le microscope. Nous-même avons contesté chez le chevreau, par exemple, l'action hémolysante *in vivo* de la solution d'urée, même au titre de 10 pour 100.

On a tout intérêt à mesurer à l'avance les solutions employées dans une éprouvette graduée.

Nous avons adopté pour titre de la solution injectée celui de 10 pour 100. La solution à ce titre n'est pas isotonique au sang, mais si on employait la solution isotonique, le volume injecté deviendrait beaucoup trop grand.

2° Dosage de l'urée dans le sang et dans les tissus.

1° SANG

a) *Précipitation des matières albuminoïdes.* — Le sang, mesuré dans une seringue, est introduit dans un flacon contenant de l'alcool à 95°. On s'arrange de façon à ce que le volume d'alcool soit égal à environ 10 fois le volume du sang. Les matières albuminoïdes sont précipitées, et l'on attend 24 heures, pour que cette précipitation soit complète. On mesure le volume total et on

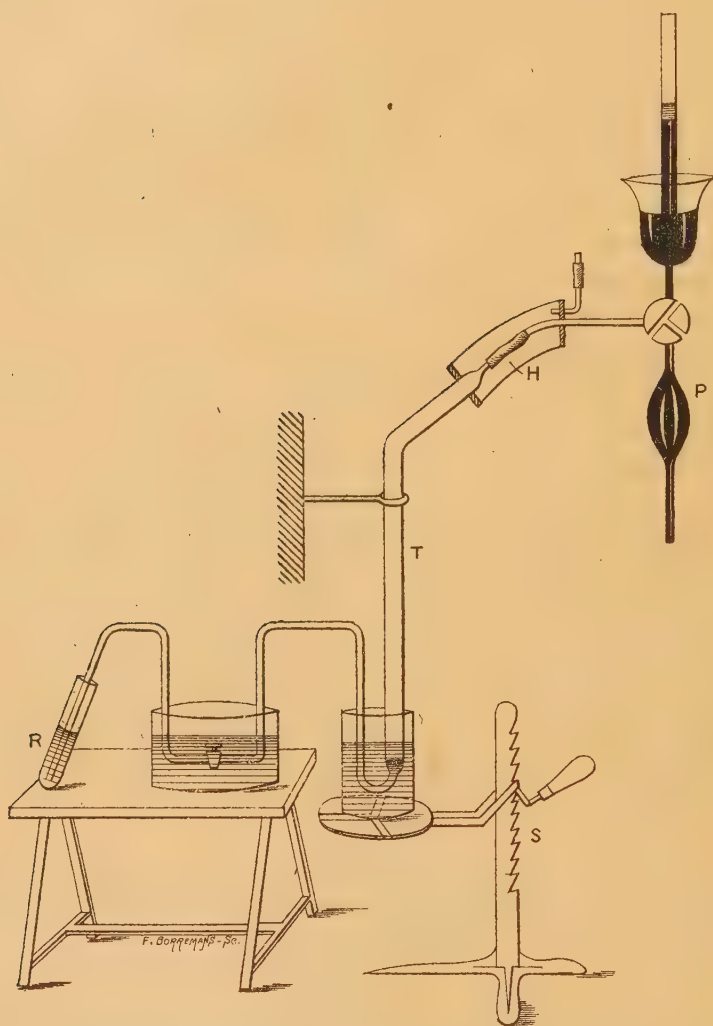


Fig. 2. — Appareil de Gréhan pour le dosage de l'urée.

filtre sur papier. On mesure également le volume du filtrat. Ce filtrat, qui se présente sous l'aspect d'un liquide clair et légèrement jaunâtre est évaporé dans le vide dans un ballon à long col jusqu'à siccité à l'aide d'une trompe hydraulique de Golaz. Le résidu de l'évaporation, qui présente dans certaines conditions, lorsque la quantité d'urée est assez considérable, des cristaux très nets en forme d'aiguilles rayonnantes de cette substance, est repris par un volume déterminé d'eau distillée, ordinairement 50 centimètres cubes, en trois lavages successifs de 20, 20 et 10 centimètres cubes. L'urée est dosée dans ce liquide à l'aide de l'appareil du Professeur Gréhan que nous allons maintenant décrire.

b) Description de l'appareil. — Cet appareil (fig. 2) est un tube de verre d'un diamètre de 2 centimètres environ, long de près de 1 mètre, présentant à sa partie supérieure une courbure à angle obtus. La partie inférieure du tube est recourbée en forme d'U ; en même temps le diamètre du tube est considérablement réduit. Les deux branches de l'U peuvent être plongées ensemble dans un récipient contenant de l'eau bouillante puis dans un autre, contenant de l'eau froide. La branche du tube en U de faible diamètre, se courbe bientôt à angle droit, prenant ainsi une direction horizontale. Puis le tube subit une seconde courbure en U, au centre de laquelle est un robinet. Cette seconde courbure est également immergée dans l'eau. Toute fuite du robinet deviendrait ainsi évidente. Le tube enfin s'incline vers le sol et se termine librement. — La partie opposée de l'appareil, c'est-à-dire la partie terminale du tube de fort diamètre, est mise en relation avec la pompe à mercure. La figure de la page 8 rendra cette description très facile à comprendre.

c) Préparation du réactif. — On pèse, dans une petite capsule de porcelaine tarée, un globule de mercure du poids de 0 gr. 9 et on le verse dans un tube à essai rempli au tiers d'acide nitrique pur. Le métal se dissout, et donne avec l'acide une liqueur verte très active pour décomposer l'urée.

d) Décomposition de l'urée. — Les 50 centimètres cubes de liquide contenant l'urée, obtenus comme il a été dit plus haut

(p. 7), sont introduits dans le tube à décomposition, dont nous venons de donner les détails de structure (fig. 2). Pour cela, on ferme le robinet et on fait un vide partiel dans le tube, au moyen de la pompe à mercure. Il suffit alors de plonger l'extrémité libre du tube dans le liquide et d'ouvrir le robinet : le liquide aussitôt est aspiré dans l'appareil ; après addition de quelques centimètres cubes d'eau de lavage, on fait le vide complet dans tout l'appareil.

On peut pour accélérer l'extraction des gaz contenus en solution dans l'eau, plonger le tube en U dans de l'eau bouillante placée dans un récipient comme l'indique la figure.

Le vide une fois obtenu, on refroidit le tube en l'immergeant dans un bocal rempli d'eau froide. Puis on introduit le réactif. Celui-ci, étant en définitive constitué par de l'acide nitreux dissous dans de l'acide nitrique, décompose l'urée suivant la réaction suivante :



Cette formule montre que : *une molécule d'urée est décomposée, par l'action de l'acide nitreux, en donnant volumes égaux d'acide carbonique et d'azote.*

Il se produit en même temps un volume assez considérable de bioxyde d'azote.

Les gaz sont extraits par la pompe et recueillis dans une ou plusieurs cloches graduées de 80 centimètres cubes, suivant la quantité d'urée.

Si la quantité d'urée est très grande ce que l'on reconnaît, au grand volume de gaz recueilli (plus de 80 centimètres cubes), il faut, comme le recommande le Professeur Gréhan, introduire dans l'appareil un nouveau réactif, obtenu par dissolution dans l'acide nitrique pur, de 0 gr. 3 seulement de mercure. Si, après ce nouveau réactif, on n'obtient plus d'acide carbonique, on peut considérer l'opération comme terminée ; sinon, on en emploiera un troisième et même un quatrième, de manière à ne terminer l'opération qu'après une extraction de gaz ne donnant plus d'acide carbonique.

e) *Analyse des gaz.* — Les gaz extraits sont analysés par les procédés bien connus que nous allons rappeler. On commence par en mesurer le volume sur la cuve à mercure, après addition de 1 à 2 centimètres cubes d'eau, si c'est nécessaire. On fait ensuite passer deux ou trois pastilles de potasse qui se dissolvent dans l'eau, et on agite. On lit le nouveau volume.

La différence entre le volume primitif et celui-ci donne le volume d'acide carbonique. On bouche la cloche avec le pouce, et on la transporte sur une petite cuve contenant une solution saturée à froid de sulfate ferreux. Le mercure s'écoule, et se trouve remplacé par la solution. On agite. Le bioxyde d'azote est absorbé. L'agitation est continuée jusqu'à ce que le volume reste constant, ce qui indique que l'absorption est complète. On transporte la cloche sur la cuve à eau. L'excès de réactif s'écoule ; on fait passer une pastille de potasse et on agite à nouveau. Il y a en général une légère diminution de volume due à l'absorption d'une petite quantité d'acide carbonique mis en liberté au moment de l'introduction du sulfate ferreux ; ce sel est en effet régulièrement d'une faible acidité, et réagit sur la potasse carbonatée contenue dans la cloche en dégageant de l'acide carbonique.

Le volume restant est lu sur la cuve à eau. Il est constitué par de l'azote. Il doit être égal au volume trouvé précédemment pour l'acide carbonique.

f) *Calcul de la quantité d'urée.* — L'équation écrite plus haut montre que le poids moléculaire soit 60 grammes d'urée, donne 44 grammes d'acide carbonique, ou $44 : 1,969 = 22$ litres 35 d'acide carbonique à 0 et à 760. 1 centimètre cube d'acide carbonique correspondra donc à $60 : 22,35 = 2$ milligrammes 683 d'urée.

Il suffira donc de multiplier le chiffre d'acide carbonique trouvé à l'analyse, et après sa réduction à 0 et à 760 par 2,683 pour avoir immédiatement en milligrammes, le poids d'urée. Le chiffre obtenu représente la quantité d'urée pour le volume de liquide filtré soumis à l'analyse.

Comme l'expérience a démontré que l'urée se répartit unifor-

mément dans le filtrat et dans la partie restée sur le filtre, il suffit pour obtenir la quantité totale d'urée de ramener le chiffre trouvé au volume total, par une simple proportion.

Dosage de l'urée dans les tissus.

La technique est la même que pour le dosage dans le sang. Aussitôt après la mort de l'animal, les organes sont broyés et plongés dans l'alcool ; le professeur CH. RICHTER ayant démontré (1894) que la quantité d'urée augmente dans le foie après la mort des animaux. Quelquefois il est utile pour reprendre l'extrait alcoolique desséché dans le ballon, de prendre 100 centimètres cubes d'eau distillée, et même de chauffer au bain-marie. Ces extraits d'organes sont en effet quelquefois très adhérents aux parois du ballon.

Dosage de l'urée dans l'urine.

Il suffit pour doser l'urée, d'opérer sur un centimètre cube d'urine. Pour que le dosage soit très exact, il est bon de prendre 10 centimètres cubes d'urine, on y ajoute 90 centimètres cubes d'eau distillée, et après avoir bien agité, pour assurer l'homogénéité du mélange, on en prélève 10 centimètres cubes que l'on soumet à l'analyse. Lorsque l'urine est alcaline, il faut, avant d'introduire le réactif dans l'appareil, y faire pénétrer d'abord un peu d'acide azotique étendu au dixième et bouilli, qui décompose les carbonates alcalins. On chasse l'acide carbonique qui se dégage alors, et qui aurait faussé les résultats de l'analyse.

CHAPITRE II

Expériences faites sur des mammifères.

Ces expériences ont été faites sur des rongeurs (cobayes, lapins), sur un ruminant (le chevreau) et sur des carnivores (chiens). Les injections d'urée ont été faites le plus souvent dans la veine jugulaire, à l'aide du dispositif décrit plus haut.

Nous donnerons d'abord les protocoles de nos expériences, puis les conclusions que nous en déduisons. Un tableau résumera nos résultats à la fin du chapitre.

Une expérience sur le lapin, donne les quantités d'urée éliminées par les reins après plusieurs injections successives de solutions de cette substance dans l'estomac.

Expériences faites sur des cobayes.

On sait qu'il est particulièrement facile de provoquer des convulsions chez les cobayes.

Dans nos expériences, les convulsions n'ont pas manqué de traduire l'excitation du système nerveux consécutive aux injections d'urée.

Les injections ont été faites sous la peau, dans la cavité péritonéale et dans l'estomac, à l'aide de la seringue de Roux. Dans les expériences IV, V et VI, l'injection a été faite dans la veine jugulaire avec la burette déjà décrite.

Expérience I. — Cobaye, poids 405 gr.

10 h. 40. — Injection sous la peau de l'abdomen de 3 grammes d'urée, dissous dans 8 centimètres cubes d'eau.

10 h. 48. — Convulsions cloniques dans les membres postérieurs.

10 h. 50. — L'animal se traîne sur le sol ; les deux pattes postérieures sont inertes.

10 h. 55. — Attaque de convulsions généralisées avec opisthotonos. Cette attaque dure une minute ; puis le cobaye se relève.

Le lendemain, le cobaye est trouvé vivant, mais il est encore malade.

Le surlendemain, il semble tout à fait normal ; il se rétablit dans la suite.

Expérience II. — Cobaye, poids 535 gr.

4 heures. — Injection dans le péritoine d'une solution d'urée : 20 centimètres cubes contenant 5 grammes.

4 h. 10. — Des convulsions assez fortes se produisent dans les membres antérieurs ; l'animal, mis sur le dos, ne se retourne pas.

4 h. 25. — Convulsions généralisées ; ces convulsions durent 80 secondes ; puis l'animal se couche sur le flanc.

4 h. 28. — Respirations agoniques.

4 h. 30. — Mort.

Expérience III. — Cobaye, poids 490 gr

3 heures. — On injecte dans l'estomac 5 grammes d'urée dissous dans 20 centimètres cubes d'eau.

7 heures soir. — Le cobaye semble normal.

Le lendemain, l'animal est mort.

Expérience IV. — Cobaye, poids 610 grammes.

Injection d'une solution d'urée à 20 pour 100 dans la veine jugulaire.

4 h. 6. — Début de l'injection. Aussitôt, l'animal s'agite.

4 h. 12. — Vive agitation.

4 h. 15. — Fin de l'injection. L'animal a reçu exactement 7 cc. 5 renfermant 1 gr. 5 d'urée ; l'injection a duré 9 minutes.

4 h. 18. — Légers mouvements convulsifs dans un membre postérieur que l'on a détaché.

4 h. 19. — Convulsions générales. L'animal reste sensible.

4 h. 22. — On lie la veine et on suture la plaie.

4 h. 30. — Emission d'urines sanguinolentes.

4 h. 40. — Violente attaque convulsive. L'animal tombe sur le dos. Les quatre membres sont en extension, un jet d'urine rougeâtre est lancé jusqu'à un mètre de distance. Puis, de violents mouvements convulsifs durent environ 2 minutes, puis l'animal se redresse et reste dans une position normale, il frissonne.

5 heures. — Il semble rétabli, et il mange.

Le cobaye est entièrement rétabli le lendemain.

Expérience V. — Cobaye, poids 880 grammes.

3 h. 52. — Début. Injection dans la veine jugulaire d'une solution d'urée à 10 pour 100.

4 heures. — Vive agitation. Cette agitation persiste, presque continue, pendant toute la durée de l'injection. Celle-ci prend fin à :

4 h. 20. — A ce moment, 30 centimètres cubes ont été injectés. On lie la veine, on suture la plaie et on détache l'animal.

4 h. 21. — Emission d'urines abondantes de couleur normale. Le cobaye est secoué de frissons, et on sent des contractions convulsives dans tous les muscles des membres.

4 h. 38. — Attaque de convulsions toniques et cloniques très violentes. Après cette attaque le cobaye se relève. Il se rétablit dans la suite

Expérience VI. — Cobaye, poids 665 grammes.

Injection dans la veine jugulaire d'une solution d'urée à 10 pour 100.

4 h. 45. — Début de l'injection.

4 h. 50. — Agitation.

5 heures. — Convulsions légères, mais généralisées.

5 h. 03. — Nouvelles convulsions plus fortes. L'œil est sensible.

5 h. 05. — Respiration agonique et mort. 40 centimètres cubes, contenant 4 grammes d'urée ont été injectés en 20 minutes.

Aussitôt après la mort, on recueille 2 gr. 05 de sang dans la veine cave inférieure. Ce sang contient en proportion pour 100 centimètres cubes : 0 gr. 744 milligrammes d'urée.

En résumé, ce qui est remarquable chez le cobaye, c'est la précocité et l'intensité des phénomènes convulsifs. Nous avons constaté l'action hémolysante de la solution d'urée à 10 pour 100 chez le cobaye IV. Chez les autres, ce phénomène n'a pas été observé.

L'expérience VI indique dans le sang au moment de la mort une proportion de 0,744 pour 100 centimètres cubes. Ce chiffre est légèrement inférieur à ceux que nous trouverons dans la suite.

Expériences sur les lapins.

Toutes les injections d'urée ont été faites chez les lapins par voie intraveineuse.

Expérience I. — Lapin, poids 2 k. 350.

Injection dans la veine jugulaire d'une solution d'urée à 10 pour 100.

2 h. 29. — Début de l'injection. L'animal est très calme ; l'injection

se fait régulièrement. Le débit de la burette est de 4 cc. 5 environ, par minute.

3 h. 03. — Agitation très vive : 3 grammes 9 d'urée ont été injectés. On détache une patte postérieure de l'animal, et on constate dans cette patte des mouvements convulsifs.

3 h. 08. — Convulsions cloniques très nettes dans la patte postérieure détachée. On rend également libre une des pattes antérieures, qui présente aussitôt le même phénomène.

3 h. 20. — Convulsions généralisées des quatre membres et de tout le corps. Ces convulsions violentes durent une minute environ et se continuent par des vibrations musculaires continues.

3 h. 30. — L'animal est plus calme ; 7 gr. 9 ont été injectés. — On arrête provisoirement l'injection et on détache l'animal : il est affaîssi, mais l'œil est sensible. On laisse le lapin en observation pendant une demi-heure ; il reste toujours à peu près dans le même état.

4 heures. — On recommence l'injection.

4 h. 10. — Emission d'urines de couleur normale.

4 h. 20. — Seconde émission d'urines qui semblent également normales.

4 h. 45. — Nouvelle et abondante émission d'urines. Le volume total des urines recueillies est de 130 centimètres cubes.

4 h. 50. — Vive agitation puis convulsions très violentes, la crise se termine par des mouvements de rotation de la patte antérieure qui est détachée.

5 h. 04. — La respiration se ralentit ; elle prend le type de la respiration agonique. On arrête l'injection. La dose de 19 gr. 45 d'urée a été injectée en 2 heures et demie

5 h. 05. — Arrêt de la respiration.

On prélève 19 grammes de sang dans la veine cave inférieure. Ce sang contient 0 gr. 895 d'urée pour 100 centimètres cubes, 20 grammes de foie donnent une proportion pour 100 de 0 gr. 900.

20 grammes de muscles donnent pour 100 exactement 1 gramme d'urée.

La vessie est très distendue et contient 144 centimètres cubes d'urine rougeâtre.

Les 130 centimètres cubes d'urine émis pendant l'injection contiennent 3 gr. 32 d'urée.

Les 144 centimètres cubes d'urine légèrement sanguinolente trouvés dans la vessie contiennent 2 gr. 38 d'urée.

La proportion croissante d'urée trouvée dans le sang, le foie et les muscles, de même que la quantité relativement considéra-

ble (5 gr. 70 éliminée par les reins, soit 29 pour 100) s'explique par la grande lenteur avec laquelle a été pratiquée l'injection.

Expérience II. — Lapin, poids 2 k. 325.

Injection d'une solution d'urée à 10 pour 100 dans la veine saphène.

La veine jugulaire, chez ce lapin, se bifurquait très bas, il était difficile d'y introduire la canule ; c'est pourquoi l'injection fut faite dans la veine saphène.

4 h. 5. — Début de l'injection. L'injection se fait assez rapidement ; l'animal est calme.

4 h. 28. — Convulsions dans les quatre pattes.

4 h. 32. — Les convulsions recommencent ; elles sont cette fois-ci très violentes, et durent 2 minutes.

4 h. 36. — L'œil est insensible.

4 h. 40. — La respiration se ralentit, on arrête l'injection, 12 gr. 7 d'urée ont été injectés en 35 minutes.

4 h. 41. — Les mouvements respiratoires cessent. On prélève aussitôt 25 grammes de sang dans la veine cave inférieure.

Ce sang contient une proportion d'urée de 0,884 pour 100 centimètres cubes.

20 grammes de foie donnent une proportion pour 100 de 0,995.

20 grammes de muscles donnent pour 100 0,485.

Dans le cerveau, pesant 7 grammes, on trouve 0,0095.

Ce qui donnerait pour 100 grammes : 0,135.

La vessie contient 66 centimètres cubes d'urine renfermant 0,858 d'urée l'urine n'est pas teintée en rouge.

Cette expérience donne un chiffre d'urée dans le sang prélevé au moment de la mort de l'animal, voisin de celui trouvé dans l'expérience précédente. La quantité d'urée fixée par le foie est également voisine ; mais l'injection avait été faite trop rapidement pour que la quantité d'urée puisse être très grande dans les muscles.

Expérience III. — Lapin, poids 2 k. 030

Injection dans la veine jugulaire d'une solution d'urée à 10 pour 100.

3 h. 15. — Début de l'injection.

3 h. 39. — Légers mouvements convulsifs dans les membres antérieurs.

Les convulsions sont légères, et de courte durée, mais elles deviennent bientôt plus fortes et plus prolongées.

4 heures. — Les convulsions sont continues.

4 h. 24. — Emission d'urines, non sanguinolentes.

4 h. 33. — Convulsions générales avec opisthotonos.

Il y a des secousses de tout le tronc avec courbure de la région dorso-lombaire.

4 h. 39. — Respiration agonique. On arrête l'injection. 15 gr. 84 d'urée ont pénétré par la veine.

La proportion d'urée pour 100 grammes est :

Dans le sang	0 gr. 855
Dans le foie	0 gr. 984
Dans les muscles	0 gr. 963
Dans le cerveau.	0 gr. 545

L'injection a duré 1 h. 24.

L'urine émise pendant l'injection et celle qu'on prélève dans la vessie (en tout : 54 centimètres cubes) contient 1 gr. 420 d'urée.

Ces expériences montrent que la quantité d'urée se trouvant dans le sang au moment de la mort est remarquablement fixe, tandis que la dose mortelle d'urée injectée est variable suivant la vitesse plus ou moins grande de l'injection. Lorsque l'injection est faite lentement, des quantités considérables d'urée s'accumulent dans les muscles.

Expérience IV. — Lapin, poids 2 k. 170.

Ligature des deux uretères.

Le lapin est anesthésié à l'aide du mélange gazeux suivant :

45 litres acide carbonique
43 litres 2 air
11 litres 8 oxygène.

L'animal respire ce mélange par une muselière en caoutchouc. L'anesthésie est obtenue en une minute. Aussitôt les deux uretères sont liés près de la vessie, la plaie est refermée avec soin. L'animal laissé en observation semble normal, on le trouve mort deux jours plus tard. Les deux uretères et les reins sont considérablement gonflés.

Le sang, pris dans le cœur, contient 0 gr. 517 d'urée pour 100 centimètres cubes; le foie contient 0 gr. 359 pour 100 grammes; les muscles 0,427; le cerveau 0,228.

Ces chiffres sont tous inférieurs à ceux obtenus dans les expériences précédentes où seule, l'urée injectée provoquait la mort des animaux.

Expérience V. — Dosage de l'urée contenue dans le sang et dans les tissus d'un lapin normal. On trouve pour 100 grammes :

Sang.	0 gr. 040
Foie.	0 . 049
Muscles.	0 . 037

Ces chiffres sont très voisins de ceux déjà donnés par le professeur Gréhant (1903).

Expérience VI. — Injection de quantités déterminées d'urée dans l'estomac. Dosage de l'urée dans les urines.

Dans cette expérience, un lapin a reçu dans l'estomac des solutions concentrées d'urée. Toutes les précautions étaient prises pour que la quantité totale des urines fussent recueillies. L'urée était régulièrement dosée dans ces urines. Le bilan que nous avons pu ainsi obtenir montre que presque toute l'urée injectée dans le tube digestif est éliminée par les urines.

L'animal, après chaque injection, était légèrement affaibli, mais il se remettait bientôt à manger. Il resta en observation longtemps après la dernière injection d'urée, et il était redevenu tout à fait normal.

Les injections étaient faites à l'aide de la burette.

Voici le protocole de cette expérience. A gauche nous avons indiqué les quantités d'urée injectées dans l'estomac, à droite les quantités d'urée dosées dans les urines.

9 janvier 1908.

Le lapin est mis en cage.

10 janvier.

2 h. 20. — Injection dans l'estomac de 10 grammes d'urée en solution dans 30 centimètres cubes d'eau.

10 heures matin. — On recueille 57 centimètres cubes d'urine normale contenant 0 gr. 59 d'urée (1).

2 h. 30. — 75 centimètres cubes contiennent 0,767 d'urée (2).

5 h. 10. — 92 cc., 2 gr. 048.

1. Soit pour 100, 1 gr. 038.

2. Soit pour 100, 1 gr. 023.

11 janvier.

3 h. 27. — Deuxième injection de 10 grammes.		10 h. mat. — 100 cc., 2 gr. 719.
		3 h. 25. — 61 cc., 2 gr. 930.
		4 heures. — 60 cc., 2 gr. 039.
		5 h. 30. — 43 cc., 1 gr. 693.

12 janvier.

	1 heure. — 88 cc., 2 gr. 110.
--	-------------------------------

13 janvier.

1 h. 52. — Troisième injection de 10 grammes.		1 heure. — 147 cc., 7 gr. 820.
		1 h. 55. — 40 cc., 1 gr. 700.
4 h. 45. — Quatrième et dernière injection de 8 gr. 60 d'urée.		
		4 h. 50. — 60 cc., 2 gr. 307.

14 janvier.

	4 heures. — 228 cc., 13 gr. 224.
--	----------------------------------

15 janvier.

	10 h. matin. — 82 cc., 5 gr. 900.
--	-----------------------------------

16 janvier.

	2 heures. — 96 cc., 5 gr. 560.
--	--------------------------------

17 janvier.

	2 heures. — 220 cc., 3 gr. 060.
--	---------------------------------

18 janvier.

	195 cc., 2 gr. 140.
--	---------------------

Quantité totale d'urée injectée :		Quantité totale d'urée éliminée :
38 gr. 600.		55 gr. 250.

Nous pouvons admettre d'après le chiffre de l'urée que nous avons trouvé dans l'urine normale du lapin, et en acceptant la donnée de RABUTEAU (1871) qui fixe à 300 centimètres cubes environ le volume d'urine qu'excrète par jour un lapin, que le lapin en expérience aurait pendant ces 7 jours excrété normalement 20 grammes d'urée environ.

Sur les 38 gr. 600 d'urée injectés, 35 grammes seraient donc retrouvés dans les urines.

En résumé, ces expériences sur les lapins sont remarquables par la concordance des chiffres trouvés de l'urée dans le sang, au moment de la mort. Sur trois expériences on trouve en effet, pour 100 centimètres cubes de sang : 0 gr. 895, 0 gr. 884 et 0 gr. 855.

Un lapin normal qui avait subi la ligature des deux uretères avait dans son sang, au moment de la mort, 0 gr. 517, seulement d'urée pour 100 centimètres cubes.

Dans l'expérience VI, un lapin a reçu en plusieurs fois dans l'estomac des solutions d'urée contenant en tout 38 gr. 600 de cette substance ; 35 grammes au moins en sont retrouvés dans les urines.

Expérience faite sur un chevreau

Nous avons tenu à faire une expérience sur un représentant de l'ordre des Ruminants ; nous avons choisi le chevreau, animal facile à se procurer, et ne nécessitant pas un appareil spécial pour sa contention.

Chevreau, poids, 5 k. 200.

Injection dans la veine jugulaire d'une solution d'urée à 10 pour 100. — La veine est très grosse ; on y introduit une canule de 5 millimètres de diamètre.

2 h. 48. — Début de l'injection. L'animal est calme.

3 heures. — Contractions fibrillaires des muscles. On règle la vitesse de l'injection à 3 centimètres cubes environ par minute. L'injection se fait d'une façon très régulière.

3 h. 23. — Légères convulsions dans les membres. 8 gr. 5 d'urée ont été injectés.

3 h. 25. — Les convulsions sont continuelles, et plus fortes que précédemment.

4 heures. — Excrétion d'urine sanguinolente ; des taches de purpura apparaissent sous la peau. L'animal a reçu 15 grammes d'urée.

4 h. 12. — Nouvelle émission d'urine rougeâtre.

L'injection se poursuit régulièrement.

5 h. 20. — L'animal est calme ; la respiration se ralentit.

5 h. 25. — La respiration s'arrête; l'œil est toujours sensible; le cœur continue à battre.

5 h. 29. — Arrêt du cœur. 37 grammes d'urée ont été injectés en 2 h. 43. On prélève 20 centimètres cubes de sang dans la veine cave inférieure; 30 grammes de foie et 30 grammes de muscles.

On trouve dans le sang une proportion de 0 gr. 822 milligrammes pour 100 centimètres cubes.

Le foie contient 1 gr. 034 d'urée pour 100 grammes.

Le muscle contient seulement 0 gr. 389 milligrammes d'urée pour 100 grammes.

L'animal a émis pendant l'injection 60 centimètres cubes d'urine, contenant 0 gr. 720 milligrammes d'urée.

Le chevreau est donc tué par 7 gr. 1 d'urée injectée dans le sang pour un poids de 1 kilogramme, l'injection ayant été faite en 2 h. 43. La dose d'urée trouvée dans le sang est alors de 0 gr. 822 pour 100 centimètres cubes, chiffre très voisin de celui obtenu précédemment chez les lapins. L'hémolyse est considérable.

Expériences faites sur des chiens.

Les injections d'urée ont été faites par voie intraveineuse; deux expériences ont été faites sur des chiens normaux; deux autres sur des chiens ayant reçu au préalable 0 gr. 01 de chlorhydrate de morphine par kilogramme.

Expérience I. — Injection rapide dans la jugulaire d'une solution concentrée d'urée. Chien, poids 5 k. 500. Ce chien reçoit, selon la technique habituelle, une solution d'urée à 40 pour 100.

4 h. 43. — Début de l'injection.

4 h. 47. — Agitation.

4 h. 48. — L'animal s'agite; puis, apparaissent quelques légers mouvements convulsifs dans les pattes.

4 h. 50. — Emission d'urines non hémoglobinuriques.

4 h. 51. — Des frémissements continuels parcourent les quatre pattes.

4 h. 53. — L'animal est insensible à la cornée: on arrête l'injection. On a injecté 20 gr. 5 d'urée en 10 minutes. On prélève dans la carotide: 15 centimètres cubes de sang.

4 h. 55. — Les mouvements respiratoires se ralentissent, la respira-

tion devient agonique. Tous les muscles peauciers sont agités de contractions fibrillaires.

5 heures. — Les mouvements respiratoires s'arrêtent. On prend aussitôt 34 centimètres cubes de sang dans la veine cave inférieure.

Le sang artériel pris au début de l'anesthésie contient pour 100 centimètres cubes 0 gr. 600 d'urée.

Le sang veineux pris au moment de la mort de l'animal en contient 1 gr. 123 pour 100 centimètres cubes.

Expérience II. — Chien, poids 5 kilogrammes.

Injection dans la jugulaire d'une solution d'urée à 20 pour 100.

3 heures. — Début de l'injection. L'animal est calme.

3 h. 10. — Légers mouvements convulsifs à l'extrémité d'une patte.

3 h. 23. — Urine abondamment (124 centimètres cubes).

3 h. 30. — Convulsions toniques des 4 pattes.

3 h. 47. — L'œil est insensible.

4 heures. — Les mouvements respiratoires se ralentissent. On cesse l'injection, 61 gr. 360 d'urée ont été injectés en une heure.

4 h. 10. — La respiration devient agonique.

4 h. 21. — Arrêt de la respiration.

On prélève des échantillons de sang pris dans la veine cave inférieure, de foie et de muscles qui donnent pour 100 grammes :

Sang	1 gr. 196
Foie.	1 gr. 313
Muscles	0 gr. 985

Les 124 centimètres cubes d'urines contiennent 5 gr. 925 d'urée.

Expérience III. — Chien, poids 12 k. 500.

Ce chien est morphiné et reçoit dans la veine jugulaire une injection d'urée à 10 pour 100.

2 h. 36. — Début de l'injection. L'animal est profondément endormi, il ne réagit pas.

4 heures. — L'animal a des mouvements rythmés et conjugués des pattes et de la queue, il lève lentement les pattes en même temps qu'il abaisse la queue. Chaque mouvement dure environ 30 secondes. Ces mouvements se reproduisent toutes les 3 ou 4 minutes environ.

5 h. 30. — Ces mouvements augmentent d'énergie et de fréquence.

6 h. 7. — On arrête l'injection. 70 grammes ont été injectés en 4 h. 34. A ce moment on fait une prise de sang dans la carotide.

Ce sang contient pour 100 centimètres cubes 0 gr. 320 d'urée.

600 centimètres cubes d'urines, légèrement rougeâtres ont été émises pendant l'injection, contenant 18 grammes d'urée.

Le lendemain on trouve 295 centimètres cubes d'urines plus foncées, contenant 16 grammes d'urée.

Le chien se rétablit entièrement dans la suite.

Expérience IV. — Chez une petite chienne du poids de 4 kg. 500 à 2 heures on injecte sous la peau du dos à l'aide d'une seringue de Pravaz 45 milligrammes de chlorhydrate de morphine cristallisé, soit 0 gr. 01 par kilogr. dissous dans 5 cc. d'eau distillée.

On fait dissoudre 100 gr. d'urée pure dans de l'eau pour faire un litre. 10 cc. de cette solution homogène renferment un gramme d'urée.

2 h. 32. — L'animal est couché sur le sol, il est endormi; on est obligé de le porter au laboratoire, la sensibilité est diminuée : la température rectale est 36°8.

Le débit de la burette est réglé à l'aide de la pince de MOHR de façon à ce que l'injection se fasse avec une grande lenteur. L'injection se fait sous une pression de 18 centimètres de hauteur de la solution d'urée.

On détache une patte antérieure pour observer ses mouvements.

Midi. — Début de l'injection.

Midi 48. — Légers mouvements convulsifs des membres postérieurs.

1 h. 2. — L'animal allonge la patte antérieure qui reste en contraction tonique. On aspire dans une artère fémorale 10 cc. de sang rouge vif qui est injecté dans 100 cc. d'alcool (premier échantillon de sang dans lequel on dosera l'urée).

1 h. 55. — 468 cc. 2 de solution ou 46 gr. 8 d'urée ont pénétré dans le sang.

2 h. 3. — Deuxième prise de 10 cc. sang artériel injecté dans 100 cc. alcool.

2 h. 15. — La vessie est dilatée, émission d'urine légèrement sanguinolente, qui est reçue par une gouttière de caoutchouc dans une cuvette de porcelaine.

2 h. 33. — Température rectale 31°4.

La calorification est profondément troublée puisqu'il y a un abaissement de température de 5°4.

2 h. 53. — Troisième prise de 10 cc. sang artériel.

A ce moment des convulsions cloniques se produisent dans les muscles des membres.

868 cc. de solution d'urée renfermant 86 gr. 8 d'urée ont été injectés.

3 h. 13. — Des convulsions cloniques continuelles ont lieu dans les membres.

3 h. 35. — L'injection d'urée est terminée; son volume est égal à 1.068 cc. 106 gr. 8 d'urée ont pénétré dans le sang et 600 cc. d'urine rouge ont été recueillis et seront analysés.

On détache l'animal, on le fait placer sur un paillason sur le sol, sa

température rectale est 29° : le chien reste couché sur le flanc, est agité par de violents mouvements toniques et cloniques accompagnés d'un véritable opisthotonos, renversement de la tête en arrière.

3 h. 43. — L'opisthotonos est au maximum ; la tête est fortement recourbée en arrière, les convulsions cloniques continuent dans les pattes. On met l'animal dans une cage à urines.

Dosages de l'urée dans les 4 échantillons de sang et dans l'urine.

1 ^{er} échantillon de sang :	0 gr. 411 d'urée	sont trouvés pour 100 grammes.
2 ^e » »	1 219	» »
3 ^e » »	1 960	» »
4 ^e » »	3 370	» »

On décèle dans la 1^{re} urine émise pendant l'injection (600 cent. cubes) 44 gr. 55 d'urée ;

Dans la 2^e urine (125 centimètres cubes trouvés dans la cage) 4 grammes d'urée.

4 heures. — L'animal est mort.

A l'autopsie, on trouve de nombreux foyers hémorragiques disséminés à la surface des deux poumons.

Le foie contient pour 100 grammes 2 gr. 260 d'urée ; le muscle en contient 3 gr. 985.

Ces expériences faites sur les chiens démontrent que l'urée n'est dangereuse pour ces animaux que lorsqu'elle est introduite à doses massives et en très peu de temps dans le sang.

Les deux premières expériences sont très instructives à cet égard. La mort du chien a été obtenue dans la première avec 3 gr. 7 seulement d'urée pour 1 kilogramme du poids de l'animal, l'injection n'avait duré que 10 minutes. Dans la seconde, 12 grammes 2 d'urée ont été nécessaires, mais l'injection avait duré une heure. Cependant, dans les deux expériences, les chiffres de l'urée trouvée dans le sang sont relativement très voisins.

La dose considérable d'urée nécessaire pour amener la mort du chien dans l'expérience IV s'explique par la grande lenteur de l'injection, et aussi par le refroidissement de l'animal morphiné, dont la température était tombée à 29°. Nous verrons que les animaux dits à sang froid, supportent des doses très fortes d'urée, et très voisines de celle-ci.

Cette expérience est encore remarquable par la quantité d'urée

que les reins ont éliminée (48 grammes) ; le professeur CH. RICHTER (1881) avait trouvé des quantités moindres chez des chiens non morphinés. Or on sait que d'ordinaire la morphine ralentit l'activité rénale.

A la fin de ce chapitre, il nous a paru utile de résumer en un tableau les principales expériences faites sur les mammifères.

Tableau résumant les principales expériences faites sur les mammifères

Mammifères	Nos des expériences	Poids des animaux	Urée en grammes.		Durée de l'injection	Temps écoulé entre la fin de l'injection et la mort	Urée en grammes trouvée dans 100 grammes de :				Urée éliminée en gr.
			quantité injectée <i>p</i> -péritone <i>œ</i> -œsophage <i>i</i> -intra-veineuse	proportion par kilogramme d'animal			sang	foie	muscles	cerveau	
Cobayes	2	535 gr.	5-(<i>p</i>)	9,3	5 minutes	30 minutes	»	»	»	»	»
	3	490 gr.	5-(<i>œ</i>)	10,2	5 minutes	plus de 4 h. moins de 17	»	»	»	»	»
	6	665 gr.	4-(<i>i</i>)	6,4	20 minutes	Mort pendant l'inj.	0,744	»	»	»	»
	4	2 k. 350	19,45-(<i>i</i>)	8,2	2 h. 30	<i>id.</i>	0,895	0,900	1 gramme	»	5,700
Lapins	2	2 k. 325	12,7-(<i>i</i>)	5,5	35 minutes	<i>id.</i>	0,884	0,993	0,485	0,225	0,858
	3	2 k. 030	15,84-(<i>i</i>)	7,7	1 h. 24	<i>id.</i>	0,855	0,984	0,963	0,545	1,420
	4	2 k. 170	Ligature des uretères			48 h. env.	0,517	0,359	0,427	0,228	0
	5		Lapin normal				0,040	0,049	0,037	»	»
Chèvre	1	5 k. 200	37-(<i>i</i>)	7,1	2 h. 43	Mort pendant l'inj.	0,822	1,034	0,389	»	0,720
Chiens	1	5 k. 500	20,5-(<i>i</i>)	3,7	10 minutes	7 minutes	1,123	»	»	»	»
	2	5 k.	61,36-(<i>i</i>)	12,2	1 heure	21 minutes	1,196	1,313	0,985	»	5,925
	3 (morphiné)	12 k. 500	70-(<i>i</i>)	5,6	4 h. 54	se rétablit	0,320	»	»	»	34 (prem. 24 h.)
	4 (<i>id.</i>)	4 k. 500	106,8-(<i>i</i>)	23,7	3 h. 35	20 minutes	3,370	2,260	3,985	»	48,55

CHAPITRE III

Expériences faites sur les oiseaux.

Ces expériences ont été faites sur le pigeon et sur le canard. Les injections d'urée ont été faites sous la peau, dans l'œsophage et dans la veine jugulaire, qui est très grosse, et très facile à découvrir chez le canard.

PIGEONS

Expérience 1. — 13 novembre 1907. — Un pigeon de 340 grammes reçoit en injection sous la peau de l'abdomen 2 gr. 814 d'urée, dissous dans 4 centimètres cubes d'eau distillée. Cette dose correspond à celle qui est mortelle pour le chien en injection sous-cutanée (GRÉHANT ET QUINQUAUD, 1884).

9 h. 53. — Injection. Elle est facile à faire : la peau se sépare aisément des muscles sous-jacents. Aussitôt après, le pigeon s'envole et va se percher sur un support.

10 h. 04. — L'oiseau ouvre le bec à plusieurs reprises ; puis, tout en restant perché, il s'affaisse sur lui-même et reste somnolent.

2 heures. — On recueille 15 centimètres cubes de matières excrémentielles semi-liquides. Ces matières sont traitées par l'alcool, et l'urée y est dosée suivant la méthode habituelle ; le résidu de l'évaporation montre un dépôt de longues aiguilles cristallines d'urée. Le dosage révèle la présence pour les 15 centimètres cubes, de 0 gr. 450 milligrammes d'urée.

14 novembre. — Le pigeon est resté en observation ; il semble bien portant ; il a émis des excréments, toujours à-demi liquides et verdâtres. On y trouve 0 gr. 162 milligrammes d'urée.

15 novembre. — Même état : semble normal. Urée dans les excréments : 0 gr. 322 milligrammes.

16 novembre. — Même état ; on dose 0 gr. 180 milligrammes.

18 novembre. — Les excréments recueillis depuis le 16 nov. sont très abondants; ils ont repris l'aspect normal. On ne trouve à l'analyse qu'une quantité extrêmement faible d'acide carbonique, 0 cc. 3 environ, indiquant la présence de traces d'urée. — Sur les 2 gr. 814 d'urée injectés sous la peau du pigeon, 1 gr. 214 ont été retrouvés en 5 jours dans les excréments, soit une proportion de 42,1 pour 100.

Expérience II. — 19 novembre 1907. — Pigeon, poids 405 grammes.

10 h. 30. — Injection dans le jabot, à l'aide de la seringue de Roux et d'une petite sonde en caoutchouc, d'une solution de 3 gr. 460 d'urée, dans 10 centimètres cubes d'eau distillée. Cette dose correspond à celle qu'a reçue sous la peau le premier pigeon et à celle qui a tué un chien en injection sous-cutanée. Le pigeon supporte l'injection sans manifester aucun malaise.

20 novembre. — Le pigeon semble normal. On recueille 32 grammes d'excréments solides et liquides. — Le résidu de l'évaporation donne encore un beau dépôt d'aiguilles cristallines. On retrouve 1 gr. 082 d'urée.

21 novembre. — 25 grammes d'excréments encore un peu liquides contiennent 0 gr. 389 d'urée.

22 novembre. — 26 grammes d'excréments, presque entièrement solides. L'analyse n'y décèle plus que 0 gr. 053 milligrammes d'urée.

Sur les 3 gr. 460 d'urée injectés par l'œsophage, 1 gr. 524 sont retrouvés dans les excréments soit une proportion pour 100 de 43,7, chiffre très voisin du précédent.

Les deux oiseaux restèrent longtemps en observation sans présenter d'accidents.

Expérience III. — 6 décembre 1907. — Le même pigeon de 405 gr. complètement normal, au moins en apparence, reçoit dans le jabot, par le même procédé, une solution contenant 10 grammes d'urée.

10 heures. — L'injection est faite en 5 minutes.

11 heures. — Le pigeon semble normal.

7 heures soir. — Le pigeon est affaîssi dans sa cage, les pattes repliées sous le corps, les plumes à demi hérissées; il semble malade, mais respire normalement.

7 décembre, 8 heures matin. — Le pigeon est trouvé mort. On recueille au fond de la cage 2 centimètres cubes environ de liquide excrémentiel où l'acide oxalique donne un précipité abondant d'oxalate d'urée.

Il n'est pas possible de recueillir du sang pour y doser l'urée, mais on prélève 9 grammes de foie et 25 grammes de muscles. On y trouve une proportion de 0 gr. 693 pour 100 grammes de foie, et de 1 gr. 679 pour 100 grammes de muscles. Il y a donc 2,4 fois plus d'urée fixée par les muscles que par le foie.

CANARDS.

Expérience I. — 9 décembre 1907. — Canard, poids 1 k. 800.

5 h. 40. — Ce canard reçoit dans l'œsophage une solution de 10 gr. d'urée dans 20 centimètres cubes d'eau distillée. On fait pénétrer cette solution à l'aide d'un entonnoir et d'une longue sonde. L'oiseau semble ne rien éprouver. On le met en observation dans une cage à urines.

10 décembre. — Les excréments sont formés de matières solides, et d'un liquide trouble, verdâtre, légèrement acide. Il y a en tout 170 centimètres cubes. On filtre sur papier; le liquide filtre difficilement; on en obtient 52 centimètres cubes.

Dosage de l'urée dans les excréments solides : Il reste sur le filtre 117 centimètres cubes, pesant 58 grammes. On les traite par l'alcool. Le résidu de l'évaporation montre de nombreux cristaux étoilés d'urée, très facilement visibles à l'œil nu. Le dosage donne 0 gr. 726 d'urée.

Dosage de l'urée dans les excréments liquides : Le dosage permet de retrouver 2 gr. 489 d'urée dans la partie liquide des excréments. Sur les 10 grammes d'urée qu'avait reçu le canard dans l'œsophage, il en a donc éliminé 3 gr. 215 pendant les 24 premières heures.

12 décembre. — Le canard semble normal. Les excréments des 48 heures ne contiennent plus que 0 gr. 094 d'urée.

14 décembre (5 jours après l'injection). — Le canard est trouvé mort. Le dosage donne une proportion de 0 gr. 112 d'urée pour 100 grammes de foie, et de 0 gr. 156 pour 100 grammes de muscles.

Expérience II. — 20 décembre 1907. — Canard, poids 1 k. 700.

Ce canard reçoit dans l'œsophage, comme le précédent, une solution de 10 grammes d'urée dans 20 centimètres cubes d'eau. Il ne semble nullement malade. Il est sacrifié 15 jours après l'injection.

100 grammes de sang contiennent 0 gr. 018 milligrammes d'urée.

100 » foie » 0 gr. 016 » »

100 » muscles » 0 gr. 021 » »

Expérience III. — 18 mars 1908. — Canard, poids 1 k. 600.

Reçoit dans la veine jugulaire l'injection d'une solution d'urée à 10 pour 100.

4 h. 55. — Début de l'injection; l'oiseau est calme, l'injection se fait très régulièrement avec la burette graduée transformée en flacon de Mariotte.

5 h. 20. — Quelques mouvements convulsifs des ailes et des pattes 21 centimètres cubes, contenant 2 grammes 10 d'urée ont été injectés; l'œil est sensible; l'injection continue.

5 h. 22. — Les convulsions recommencent.

5 h. 24. — Emission d'excréments solides et liquides.

5 h. 27. — Les convulsions sont continuelles ; le réflexe de la membrane clignotante de l'œil est conservé.

5 h. 33. — Les convulsions continuent, il y a de violents battements rythmiques des ailes et des pattes.

5 h. 35. — L'œil est insensible ; l'oiseau ne respire plus ; 4 gr. 5 d'urée ont été injectés ; l'injection a duré 40 minutes.

Dosages : Les excréments émis au cours de l'injection, à 5 h. 24 (8 grammes de matières solides et liquides), contiennent 0 gr. 100 d'urée.

6 centimètres cubes de sang, pris aussitôt après la mort dans la veine cave inférieure contiennent 0 gr. 066 d'urée, soit 1 gr. 10 pour 100 centimètres cubes de sang.

12 grammes de foie contiennent 0 gr. 126 d'urée, soit 1 gr. 050 pour 100 grammes de foie.

35 grammes de muscles contiennent 0 gr. 070 d'urée, soit 0 gr. 200 pour 100 grammes de muscles.

Expérience IV. — 20 mars 1908. — Canard, poids 1 k. 800.

Reçoit dans la veine jugulaire l'injection d'une solution d'urée à 10 pour 100 dans l'eau.

3 h. 50. — Début de l'injection ; même dispositif ; l'oiseau s'agite au début.

3 h. 55. — L'oiseau est calme ; l'injection se fait lentement.

4 heures. — Emission d'excréments solides et liquides.

4 h. 7. — Agitation ; l'œil est sensible. On arrête l'injection. Celle-ci a duré 16 minutes ; 3 grammes d'urée exactement ont été injectés. Le canard, détaché, boit, marche et nage comme un canard normal.

Dosage de l'urée contenue dans les 19 grammes d'excréments émis pendant l'injection, 10 minutes après le début : ces excréments contiennent 0 gr. 034 d'urée.

21 mars. — On recueille 62 centimètres cubes d'excréments presque entièrement liquides. Ces excréments renferment 0 gr. 376 d'urée.

Total des 24 premières heures : 0 gr. 410.

5 h. 30. — Nouvelle émission d'excréments. Volume : 71 centimètres cubes ; le dosage y révèle la présence de 0 gr. 216 d'urée.

23 mars. — On recueille 90 centimètres cubes d'excréments, qui ne contiennent plus que 0 gr. 070 d'urée.

Le total de l'urée retrouvée en trois jours est de 0 gr. 696, soit 23,15 pour 100.

Expérience V. — 23 mars 1908. — Canard, 1 k. 800 (le même).

3 h. — Avant de faire l'injection, on aspire, à l'aide d'une longue

sonde introduite dans la veine jugulaire, 13 grammes de sang pris au voisinage du cœur.

On ne trouve à l'analyse de cet échantillon que 0 cc. 2 d'acide carbonique, ce qui indique qu'il reste encore un peu de l'urée injectée le 18 mars dans le sang de cet oiseau. On sait en effet (Professeur Gréhan, 1903) que le sang et les muscles du canard normal ne contiennent pas trace d'urée.

3 h. 29. — Début de l'injection dans la veine d'une solution d'urée à 10 pour 100. L'oiseau est calme.

3 h. 32. — Deux mouvements d'agitation des ailes.

3 h. 42. — Mouvements convulsifs très nets, rythmiques des ailes et des pattes. 28 centimètres cubes de la solution ont pénétré dans la veine.

3 h. 49. — Nouvelles convulsions.

3 h. 55. — Convulsions violentes et répétées toniques et cloniques des ailes et des pattes. L'œil est encore sensible.

3 h. 58. — La respiration s'arrête. Le canard a reçu 49 centimètres cubes de la solution d'urée à 10 pour 100, soit 4 grammes 91 d'urée. L'injection a duré 30 minutes. Aussitôt après l'arrêt de la respiration, on sectionne le cou de l'oiseau et on recueille ainsi, directement dans l'alcool 30 gr. 500 de sang.

L'analyse donne pour 100 centimètres cubes de sang 0 gr. 700 milligrammes d'urée.

100 grammes de foie contiennent 0,205 milligrammes.

100 » muscles » 0,169 »

Ces chiffres sont inférieurs à ceux trouvés chez le canard n° 3 qui avait succombé dans les mêmes conditions. Il convient de remarquer ici que le canard n° 5 avait déjà subi une opération et une injection antérieure d'urée et que, de ce fait, sa résistance générale devait être affaiblie.

En résumé, le pigeon I supporte une injection d'urée sous la peau, dont la proportion correspond à 8 gr. 2 pour un poids de 1 kilogramme. Cette dose serait mortelle pour les mammifères.

Une partie importante (43 pour 100) de l'urée injectée sous la peau est retrouvée dans les excréments.

Pour le canard, la dose toxique de l'urée, trouvée dans le sang, a été, dans l'expérience III que je prends pour type, de 1 gr. 100 d'urée, pour 100 centimètres cubes de sang. C'est au

voisinage de ce chiffre que l'urée est en quantité suffisante dans le sang pour entraîner la mort de l'oiseau.

La présence de l'urée dans le sang détermine des convulsions chez le canard, même lorsque la quantité injectée n'est pas très considérable. L'urée injectée dans le tube digestif, ou directement, dans l'appareil circulatoire, se fixe sur le foie et sur les muscles comme chez les mammifères; c'est d'abord le foie qui retient l'urée. On trouve, par exemple, 1 gr. 050 d'urée pour 100 grammes de foie, et 0 gr. 200 seulement pour 100 grammes de muscles; dans cette expérience, l'oiseau a succombé à la fin de l'injection. Plus tard, au contraire, la proportion d'urée devient plus grande dans les muscles que dans le foie. Ainsi, le canard n° 1, mort 5 jours après l'injection, donne 0 gr. 156 d'urée pour 100 grammes de muscles, et 0 gr. 112 pour la même quantité de foie.

Une partie de l'urée injectée s'élimine en nature, avec les excréments. Dans l'expérience n° 1 sur le canard, la solution d'urée avait été injectée dans le tube digestif. On en retrouva 33, 1 pour 100 en trois jours, dans les excréments. Dans l'expérience suivante, l'injection ayant été faite dans la veine jugulaire, la proportion retrouvée n'était plus que de 23 gr. 15 pour 100. Peut-être, dans le premier cas, une partie de l'urée avait-elle simplement traversé le tube digestif de l'oiseau sans y être absorbée.

Le temps limité dont je dispose ne m'a pas permis de rechercher si l'urée, ainsi rejetée par le cloaque, a réellement traversé les reins, ou si elle s'est éliminée par les glandes du tube digestif. L'activité et la rapidité de l'excrétion aussitôt après l'injection, font plutôt penser que l'urée doit traverser les reins.

Mais il reste une quantité considérable d'urée qu'on ne retrouve pas dans les excréments. MEYER (H.) (1877), et MIN-KOWSKI (O.) (1886) ont démontré que cette urée se transforme dans le foie en acide urique.

Les tableaux suivants résument nos expériences sur les oiseaux.

Tableaux récapitulatifs des principales expériences sur les oiseaux.

Oiseaux	Numéros des expériences	Poids des oiseaux	Urée injectée en grammes	Durée de l'injection	Temps écoulé entre l'injection et la mort	Urée retrouvée pour 100 grammes		
						Sang	Foie	Muscles
Pigeon	3	405 grammes	10 grammes (œsophage)	5 minutes	plus de 10 h. moins de 23	»	0,693	4 gr. 679
Canards	1	4 kg. 800	10 grammes (œsophage)	5 minutes	mort après 5 jours	»	0,112	0,156
	2	4 k. 700	10 grammes (œsophage)	5 minutes	sacrifié après 15 jours	0,018	0,016	0,021
	3	4 k. 600	4,500 (intra vein.)	40 minutes	0	1 gr. 100	1 gr. 050	0,200
	5	4 k. 800	4,910 (intra vein.)	30 minutes	0	0,700	0,205	0,169

Oiseaux	Numéros des expériences	Urée injectée en grammes	Urée retrouvée dans les excréments				Proportion pour 100
			1 ^{er} jour	2 ^e jour	3 ^e jour	4 ^e jour	
Pigeons	1	2,814 (sous-cutan.)	0,712	0,322	0,180	traces	42,1
	2	3,460 (œsophage)	1,082	0,389	0,053	»	43,7
Canards	1	10 grammes (œsophage)	8,215	0,094		»	33,1
	3	4,50 (intra vein.)	0,400 (excrém. émis pend. l'inject.)	»	»	»	»
	4	3 grammes (intra vein.)	0,410	0,216	0,070	»	23,15

CHAPITRE IV

GRENOUILLES ET POISSONS

Dans une partie de ces expériences, les grenouilles ont reçu l'urée en injections sous-cutanées.

Dans les autres, elles étaient plongées dans des solutions plus ou moins concentrées d'urée.

GRENOUILLES

Expérience 1. — 22 octobre 1907. — Grenouille, poids 20 grammes.

Injection de 0 gr. 666 milligrammes d'urée dissoute dans 1 centimètre cube d'eau. Cette dose correspond à celle de 1 gramme, pour une grenouille qui pèserait 30 grammes; on a 3 gr. 330 pour un poids de 100 grammes de grenouilles. L'injection est faite en deux temps : une moitié de la solution est introduite sous la peau du dos, l'aiguille de la seringue de Pravaz ayant pénétré sous la peau de la cuisse droite; l'autre moitié est introduite sous la peau du ventre, l'aiguille ayant été introduite sous la peau de la cuisse gauche.

10 h. 17. — Injection. Aussitôt la grenouille est sidérée; les mouvements respiratoires s'arrêtent. Placée sur le dos, la grenouille y demeure sans mouvement. On immerge les pattes postérieures dans l'eau acidulée; elles restent complètement inertes, tandis qu'une grenouille normale, soumise à la même épreuve, manifeste une réaction extrêmement vive. — La circulation est arrêtée dans la membrane interdigitale.

10 h. 40. — Quelques mouvements respiratoires reprennent; la circulation est encore arrêtée dans la patte; on peut voir cependant, à travers la paroi thoracique, de faibles mouvements du cœur. Placée sur le dos, la grenouille reste toujours inerte.

11 heures. — Des convulsions analogues à celles que donne la strychnine sont facilement provoquées, dès qu'on touche une des pattes; puis ces convulsions se produisent spontanément et deviennent incessantes.

11 h. 30. — Les convulsions durent encore.

2 heures soir. — Le grenouille est morte.

Expérience II. — 25 octobre 1907. — Grenouille, poids 24 grammes.

10 heures. — Injection sous-cutanée de 0 gr. 720 d'urée. Cette dose correspond à 0 gr. 90 pour une grenouille de 30 grammes et à 3 grammes exactement, pour un poids de 100 grammes de grenouille. La grenouille ne réagit pas au début.

10 h. 15. — Extension des pattes, premières convulsions.

1 h. 20. — Les mouvements respiratoires sont rares ; placée sur le dos, la grenouille ne se retourne pas.

6 heures soir. — Le cœur bat encore et on peut observer la circulation dans la membrane interdigitale.

Le lendemain, la grenouille est trouvée morte.

Expérience III. — 25 octobre 1907. — Grenouille, poids 40 grammes.

10 h. 20: — Injection sous-cutanée de 1 gr. 066 d'urée. Aussitôt, la grenouille est sidérée ; la respiration est arrêtée, le cœur ne bat plus.

1 heure. — Même état, le cœur est arrêté en diastole. La dose injectée correspond à 0,80 pour 30 grammes et à 2,665 pour 100.

Expérience IV. — 28 octobre 1907. — Grenouille, poids 17 grammes.

Cette grenouille reçoit en injection sous-cutanée 0 gr. 453 milligrammes d'urée. Cette dose correspond exactement à celle qui a tué si rapidement la grenouille précédente.

10 h. 15. — Injection. La grenouille ne réagit pas et semble normale.

6 h. soir. — La grenouille ne semble nullement malade ; la respiration et les mouvements du cœur continuent.

Le lendemain, la grenouille est trouvée morte. On la broie en totalité, après l'avoir lavée dans l'eau.

On obtient 18 grammes de hachis qui contiennent 0 gr. 336 milligrammes 3 d'urée, soit 1 gr. 868 pour 100. Comme on avait injecté 0 gr. 453 milligrammes, 0 gr. 117 ont disparu.

Expérience V. — 28 octobre 1907. — Grenouille, poids 22 grammes.

Reçoit en deux injections sous-cutanées 0,513 milligrammes d'urée ; cette dose correspond à 0,70 pour 30 grammes et à 2 gr. 332 pour 100.

10 heures. — Injection.

4 h. soir. — La grenouille respire très faiblement ; placée sur le dos, elle ne peut se retourner.

1^{er} novembre (quatre jours après). — La grenouille est toujours dans le même état ; elle ne pèse plus que 19 grammes 5 ; le cœur bat encore faiblement. Cette grenouille est hachée, on décèle dans la totalité du hachis 0 gr. 320 d'urée soit 1 gr. 652 pour 100. 0 gr. 180 d'urée ont disparu.

Expérience VI. — 30 octobre. — Grenouille, poids 53 grammes.

10 heures. — Injection de 1 gr. 05 d'urée. Cette dose correspond à

0,60 pour 30 grammes et à 1 gr. 984 pour 100 grammes. — Aussitôt après l'injection, la grenouille est sidérée; elle reste ainsi, absolument privée de tout mouvement pendant 10 minutes. Mais les mouvements respiratoires ne sont pas arrêtés, et la circulation continue dans la membrane interdigitale.

Le lendemain et les jours suivants la grenouille est rétablie.

Expérience VII. — 5 novembre 1907. — Grenouille, poids 16 grammes.

Cette grenouille reçoit en injection sous-cutanée 0 gr. 266 d'urée. Cette dose correspond à 0 gr. 50 pour 30 grammes, et à 1 gr. 662 pour 100.

10 h. 45. — Injection. Aussitôt la grenouille est sidérée, elle ne peut plus sauter; mais cet état ne dure que 2 minutes.

10 h. 47. — La grenouille répond aux excitations.

10 h. 50. — Elle saute spontanément et revient très vite à l'état normal.

Expérience VIII. — Dosage de l'urée contenue dans le corps entier d'une grenouille normale.

Une grenouille du poids de 20 grammes est curarisée (injection d'un centimètre cube d'une solution de curare à 1/10.000) et broyée.

On obtient exactement 20 grammes de hachis; on y trouve pour 100 une proportion de 0 gr. 038 d'urée.

Dans les expériences qui vont suivre, les grenouilles sont plongées dans des solutions d'urée de titres variables.

Expérience IX. — 10 décembre 1907. — Deux grenouilles pesant ensemble 90 grammes sont placées dans un cristalliseur contenant une solution d'urée renfermant 4 gr. 240 pour 100 centimètres cubes.

11 h. 30. — Début de l'expérience; les grenouilles s'agitent.

4 heures. — Les deux grenouilles sont mortes; leurs membres sont étendus et rigides. On les lave légèrement; elles ne pèsent plus que 85 grammes. On prélève :

Les deux foies qui pèsent ensemble 5 grammes.

Ces foies renferment 0 gr. 009,7 d'urée, soit 0,194 pour 100.

14 grammes de muscles contiennent 0,125,6 soit, pour 100 : 0 gr. 897.

Tout ce qui reste des grenouilles : peau, os et viscères est broyé à la machine. On obtient 54 grammes de hachis, contenant 0 gr. 686 d'urée, soit pour 100. 1 gr. 270.

Expérience X. — 11 décembre 1907. — Deux grenouilles, pesant ensemble 115 grammes, sont plongées dans la solution précédente qu'on a diluée de moitié. Le titre de la solution est donc de 2 gr. 120 pour 100 centimètres cubes.

10 heures matin. — Les deux grenouilles sont immergées dans la

solution contenue dans un cristalliseur. Elles ont la tête hors de la solution. Elles ne manifestent pas d'agitation et semblent normales.

7 heures. — Même état.

12 décembre 8 heures matin. — Les deux grenouilles sont mortes. On les lave ; elles ne pèsent plus que 104 grammes.

On prélève 25 grammes de muscles qui contiennent 0 gr. 111 milligrammes 8 d'urée, soit 0 gr. 447 pour 100.

Les deux foies donnent pour 100 une proportion de 0 gr. 185.

Le hachis de tout ce qui reste des deux grenouilles donne une proportion pour 100 de 0 gr. 973.

Expérience XI. — 29 février 1908.

Dans cette expérience, une grenouille est suspendue dans une solution d'urée. La tête et les membres antérieurs sont passés au travers d'un orifice percé dans une plaque de liège. Cette plaque est posée comme un couvercle sur une conserve contenant la solution. De cette façon, la pénétration de la solution par la bouche de la grenouille est rendue impossible.

Une grenouille témoin, du poids de 32 grammes est placée à côté de l'autre dans des conditions identiques, mais la solution d'urée est remplacée par de l'eau pure.

29 février, 4 heures soir. — Début de l'expérience.

2 mars, 8 heures matin. — Les deux grenouilles sont encore en vie et elles réagissent toutes deux aux excitations.

2 heures soir. — La grenouille, plongée dans la solution d'urée, est morte ; l'autre est vivante et semble normale. La grenouille morte ne pèse plus que 27 grammes, le poids de l'autre n'a pas varié.

Ainsi, une grenouille plongée dans une solution d'urée à 3 pour 100 et n'absorbant l'urée que par la peau, est morte au bout de 42 heures environ.

Cette grenouille est hachée et l'urée est recherchée dans le hachis total. On décele 0 gr. 274, soit, pour 100 : 1 gr. 018. — La grenouille témoin laissée en observation continue à vivre normalement.

Expérience XII. — Une grenouille du poids de 35 grammes est plongée dans une solution d'urée à 2,5 pour 100. Elle meurt au bout de 24 heures. La mort est précédée de convulsions.

Le hachis de la grenouille entière donne pour 100 : 1 gr. 600 d'urée.

Expérience XIII. — Grenouille, poids 48 grammes.

Reçoit en injection dans l'estomac, à l'aide de la seringue de Roux et d'une petite sonde 4 gr. 8 d'urée.

L'injection est faite en plusieurs temps de 1 heure à 2 heures. A 7 heures du soir, la grenouille semble normale, elle saute spontanément.

Le lendemain, on trouve la grenouille morte ; les membres sont étendus et rigides ; le cœur est arrêté en systole.

Le dosage de l'urée dans les muscles donne une proportion pour 100 gr. de 0 gr. 952.

POISSONS

Expérience I. — Poisson cyprin, poids 20 grammes.

Ce poisson est placé le 15 novembre 1907 à 10 h. 15 dans une solution d'urée à 5 pour 100. Aussitôt, les mouvements respiratoires s'accélèrent.

10 h. 17. — Le poisson s'incline latéralement.

7 heures soir. — Le poisson s'est redressé et a l'air normal.

Le lendemain matin le poisson est trouvé mort.

Expérience II. — Poisson cyprin, poids 14 grammes.

Ce poisson est placé le 20 novembre 1907 à 4 h. 22 dans une solution d'urée à 8 pour 100. — Au début, s'agite beaucoup.

4 h. 30. — Se tient horizontalement.

5 h. 35. — Le poisson semble mort, la circulation est arrêtée dans la nageoire caudale.

Le poisson est haché à la machine. Dans le hachis total on trouve une proportion pour 100 grammes de poisson de 0,185 seulement d'urée.

En résumé, ces expériences démontrent que les grenouilles succombent à des injections sous-cutanées d'urée, dont la dose correspond à environ 2 gr. 500 pour 100 grammes de leur poids, soit une proportion de 25 grammes pour 1 kilogramme.

L'absorption de l'urée provoque des convulsions.

La pénétration de l'urée par la peau des grenouilles est mise en évidence, notamment par l'expérience n° 11.

Les muscles fixent une quantité d'urée supérieure, au moins double de celle fixée par le foie.

D'une façon très approximative, ces conclusions ne pouvant pas prétendre à une rigueur mathématique, on peut dire que la dose mortelle d'urée fixée pour 100 grammes est : dans le foie, environ 0 gr. 200 ; dans le muscle, 0 gr. 500 ; et qu'on retrouve environ 1 gramme pour 100 du hachis de la peau et de tous les autres organes (exp. n° 10). — Un cyprin, placé dans une solution d'urée, résiste plus longtemps que les grenouilles, mais la quantité d'urée fixée dans ses muscles, est moindre que chez ces amphibiens. On sait d'ailleurs (Professeur GRÉBANT,

1903), que, normalement, le muscle de la carpe ne contient que 0 gr. 021 d'urée pour 100 grammes, tandis que chez les grenouilles, la quantité d'urée normale dans les muscles, est de 0 gr. 044.

Le temps m'a fait défaut pour approfondir ces recherches sur les poissons.

Le tableau suivant résume les expériences dont je viens de donner les protocoles.

Tableau résumant les expériences faites sur les grenouilles et les poissons

Grenouilles et poisson	Numéros des expériences	Poids des grenouilles en grammes	Urée en grammes		Temps écoulé avant la mort	Urée trouvée pour 100 grammes		
			quantité injectée	proportion pour 100 gr. du poids des grenouilles		Foie	Muscles	Hachis total
Grenouilles ayant reçu l'urée en injections sous-cutanées.	1	20	0,666	3,330	4 heures	»	»	»
	2	24	0,720	3	plus de 8 h. moins de 22	»	»	»
	3	40	4,066	2,665	0	»	»	»
	4	47	0,453	2,665	plus de 8 h. moins de 22	»	»	4,868
	5	22	0,543	2,332	gren. sacrifiée après 4 jours	»	»	4,652
Grenouille normale	8	20	Grenouille normale			»	»	0,038
Grenouilles plongées dans des solutions d'urée de taux va- riable.	9	2 grenouilles 90	solution à 4,240 pour 100		4 h. 30	0,194	0,897	4,270
	10	2 grenouilles 445	solution à 2,120 pour 100		plus de 9 h. moins de 22	0,185	0,447	0,973
	11	34	solution à 3 pour 100		42 heures	»	»	4,018
	12	35	solution à 2,5 pour 100		24 heures	»	»	4,600
	13	48	estomac 4,800	40	plus de 5 h. moins de 48	»	0,952	»
Poisson	2	14	solution à 8 pour 400		1 heure 13	»	»	0,185

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

1° Les injections de solution d'urée dans l'organisme ne sont dangereuses que sous deux conditions :

1° Il faut que la dose soit considérable ;

2° Il faut que cette dose soit introduite en peu de temps dans l'économie.

Nos expériences sur les mammifères sont particulièrement nettes à cet égard.

2° L'injection de solutions d'urée donne lieu à des convulsions, même lorsque l'animal doit survivre. Ces convulsions sont surtout précoces chez les cobayes qui sont d'ailleurs prédisposés ainsi que chacun sait à cette sorte de phénomènes.

3° Au moment de la mort des animaux, le sang contient une quantité d'urée relativement fixe. Cette quantité est en effet à peu près la même, dans le cas où l'injection d'une dose assez faible d'urée a été faite dans l'organisme en un temps très court, ou bien, au contraire, lorsque de grandes quantités d'urée y ont été introduites dans un espace de temps plus considérable. L'urée injectée dans la veine jugulaire, se fixe d'abord sur le foie ; ce sont ensuite les muscles qui s'imprègnent de cette substance.

4° L'urée, introduite artificiellement, et en quantité considérable dans l'estomac du lapin, se retrouve presque entièrement dans les urines de cet animal.

5° L'urée en solution dans l'eau, est quelquefois hémolysante *in vivo* au titre de 10 pour 100.

Ce phénomène semble être sous la dépendance de la spécificité zoologique et sous celle de l'âge des animaux.

6° L'urée injectée dans les veines du canard, se retrouve dans

les matières excrétées par cet oiseau dans la proportion de 23 pour 100.

Ce chiffre se rapproche de celui donné par MINKOWSKI (29 pour 100), qui expérimentait sur l'oie.

7° Une proportion d'urée de 25 grammes environ par kilogramme en injection sous-cutanée est nécessaire pour entraîner la mort des grenouilles ; une proportion presque aussi élevée a été nécessaire chez un chien morphiné, dont la température était tombée à 29°. Ce chien d'ailleurs, bien que sous l'influence complète de la morphine, avait excrété pendant le cours de l'injection 45 pour 100 de l'urée qu'il avait reçue dans la jugulaire.

8° Des tableaux, que l'on trouvera à la fin des chapitres, résument nos expériences d'une façon complète.

VU :

Le Président de la thèse,

CHARLES RICHEL.

VU :

Le Doyen,

D. LANDOUZY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le vice-recteur de l'Académie de Paris,

Pour le vice-recteur,

l'Inspecteur de l'Académie,

A. PRINGNE.

BIBLIOGRAPHIE

1775. ROUELLE. — Observations sur l'urine humaine. *Journal de médecine de Roux*, 1775, t. XL, p. 463.
1828. WOHLER. — *Annalen der Physik*, t. XII, p. 253 et t. XV, p. 619.
— Sur la formation artificielle de l'urée. *Annales de chimie et de physique*, 1828, t. XXXVII, p. 330.
1847. BERNARD (Cl.) et BARRESWIL (C.). — Sur les voies d'élimination de l'urée après l'extirpation des reins. *Archives générales de médecine*. Paris, 1847, p. 449-465.
1855. KOLLIKER (A.). — Ueber die Einwirkung einer concentrirten Harnstofflösung auf die Blutzellen, in-8, 1855, résumé in *Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie*, 1855.
1858. HAMMOND (W. A.). — On the injection of urea and other substances into the blood. *The North American Medico-surgical Review*. Philadelphia, 1858, t. II, p. 287-293.
1860. RICHTER (F.). — Ueber die Einwirkung des Harnstoffs auf die motorischen Nerven des Frosches, in-8 Erlangen, 1860.
1870. GRÉHANT (N.). — Recherches physiologiques sur l'excrétion de l'urée par les reins, in-8. Paris, 1870. — *Journal de l'Anatomie et de la Physiologie*, 1870-1871, t. VII, p. 318-335.
1871. RABUTEAU (A.). — Note sur les propriétés physiologiques et l'élimination de l'urée introduite dans l'organisme. — De la présence normale de l'urée dans la salive. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*. Paris, 1871, p. 180-184.
1872. LAMMERS (C.). — Versuche mit Harnstoff an Vögeln und andern Thieren, in-8. Marburg, 1872.
1873. BOUCHARD (C. H.). — Urée. *Tribune médicale*. Paris, 1873-74, t. VI, p. 169-181.
1874. BUCHNER (H.). — Beiträge zur Physiologie des Harnstoffs, in-8. München, 1874.
1874. BUCHNER (H.). — Zur Nerven-erregung durch Lösungen indifferenten Substanzen. *Zeitschrift für Biologie*, 1874, t. X, p. 373-397.
1876. — *Ibid.*, t. XII, p. 129-150.
1874. BUCKHAM (F. R.). — Toxic effects of urea. *Transactions of*

- the American Medical Association*, Philadelphia, 1874, t. XXV, p. 141-147.
1877. MEYER (H.). — Beiträge zur Kenntniss des Stoffwechsels im Organismus der Hübner. Dissertation Königsberg, 1877.
1878. FELTZ (V.) et RITTER (E.). — Expériences démontrant que l'urée pure ne détermine jamais d'accidents convulsifs. *Comptes-Rendus de l'Académie des Sciences*. Paris, 1878, t. LXXXVI, p. 976.
1881. RICHET (CH.) et MOUTARD-MARTIN (R.). — Contribution à l'action physiologique de l'urée et des sels ammoniacaux. *Comptes-Rendus de l'Académie des Sciences*, 28 février 1881, t. XCII, p. 465-467.
1883. HERMANN (L.). — *Handbuch der Physiologie*. Handbuch der Physiologie des Nervensystems erster. Theil, in-8, 1883, p. 103.
1884. GRÉHANT et QUINQUAUD. — Note sur l'action de l'urée. *Comptes-Rendus de la Société de Biologie*, 19 juillet 1884, p. 494.
1885. QUINQUAUD. — Note sur les injections intra-veineuses d'urée pure, dose toxique. *Comptes-Rendus de la Société de Biologie*. Paris, 1885, p. 424-427.
1886. MINKOWSKI (O.). — Beiträge zur Pathologie des Leber und des Icterus. 3. Ueber den Einfluss des Leberextirpation auf den Stoffwechsel. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*. 1886, t. XXI, p. 41-88.
1889. GRÉHANT et QUINQUAUD. — Dosage de l'urée dans le sang et dans les muscles. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*. Paris, 1889, t. CVIII, p. 1092.
1891. CAVAZZANI (A.) ET REBUSTELLO (J.). — De l'action de l'urée sur les parois vasculaires dans les différents territoires vasculaires. *Archives italiennes de Biologie*. Turin, 1891, t. XV, p. 181-193.
1894. RICHET (CH.). — De la formation d'urée dans le foie après la mort. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 21 mai 1894, t. CXVIII, p. 1125-1128.
1898. RICHET (CH.) et CHASSEVANT (A.). — Absence de ferment uréopoiétique dans le foie des oiseaux. — *Bulletin de la Société de Biologie*, 1898, p. 962-963.
1898. DOIN (R. E.). — L'urée, son emploi comme diurétique dans les cirrhoses atrophiques. 1 vol. in-8. *Thèse Médecine Bordeaux*, 1898.
1903. GRÉHANT. — Recherche et dosage de l'urée dans les tissus et dans le sang des animaux vertébrés. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 1903, t. CXXXVII, p. 558.
1906. ACHARD (CH.) et PAISSEAU (G.). — Elimination comparée du chlorure de sodium et de l'urée simultanément injectés. *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, t. XVII, p. 115-138. 1906.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	3
CHAPITRE I. — Technique expérimentale.	5
CHAPITRE II. — Expériences sur les mammifères	13
CHAPITRE III. — Expériences sur les oiseaux.	28
CHAPITRE IV. — Expériences sur les grenouilles et poissons.	35
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	43
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	45

